

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BUFFET

Pharmacien de la Faculté de Paris

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Janvier 1922, à Clichy (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

1959

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA
MALADIE DE KLINEFELTER**

•

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BUFFET

Prénom : JEAN

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BUFFET (JEAN) — Contribution à l'étude de la Maladie de Klinefelter. A propos d'une observation. — Paris, Imp. R. Foulon, 1959, in-8°, 48 p., 3 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BUFFET (JEAN) — Contribution à l'étude de la Maladie de Klinefelter. A propos d'une observation. — Paris, Imp. R. Foulon, 1959, in-8°, 48 p., 3 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BUFFET (JEAN) — Contribution à l'étude de la Maladie de Klinefelter. A propos d'une observation. — Paris, Imp. R. Foulon, 1959, in-8°, 48 p., 3 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BUFFET (JEAN) — Contribution à l'étude de la Maladie de Klinefelter. A propos d'une observation. — Paris, Imp. R. Foulon, 1959, in-8°, 48 p., 3 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BUFFET

Pharmacien de la Faculté de Paris

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Janvier 1922, à Clichy (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

195

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA
MALADIE DE KLINEFELTER**

•

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Baudelocque	N...
Port-Royal	VARANGOT (J.)
Tarnier	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	LELONG (M.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	FEY (B.)
Clinique urologique (Cochin)	DJOURNO (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	GIROUD (A.)
Embryologie	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	DEPARIS (M.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DESOLLE (H.)
Médecine du Travail	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine légale	GALLIARD (H.)
Parasitologie	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENÈGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	N...
Pathologie médicale	GARCIN (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie et matière médicale	BINET (L.)
Physiologie	BARGETON (D.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DOGNON (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	PATEL (J.)
Technique chirurgicale	BROUET (G.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Anesthésiologie . VOURC'H (G.)
CABROL (C.)	Bactériologie
COUINAUD (C.)	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
OLIVIER (G.)	BARBIER (P.)
Anatomie	CHRISTOL (D.)
GAUTHIER-VILLARS	TOURNIER (P.)
(Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	Biochimie
BUSSER (F.)	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
GOUYGOU (Ch.)	POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
ORCEL (L.)	SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>
PAILLAS (J.)	

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COLJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie .	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHTER (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pédiatrie- Puériculture . . .	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Pharmacologie . . .	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physiologie	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phthisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . . .	DELBARRE (F.)
	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. conf. agr. GRELLET (M.)
Stomatologie . . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	De SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADIRO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>		
	BOUDIN (G.)	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	CONTE (M.)		
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES FRÈRE ET SCEURS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT-DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire le grand hon-
neur d'accepter la présidence de cette thèse.
L'hommage de notre profonde gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES DUBOIS

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous accueillit avec tant d'amicale
bienveillance au seuil de l'Université.*

*L'expression de notre respectueuse grati-
tude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CHEYMOL

Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Pharmacien-Chef des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

*Notre Maître vénéré, dont l'exemple et
les encouragements nous ont toujours été
précieux.*

*L'expression de notre très vive gratitude
et de notre respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LECHAT

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris

Pharmacien-Chef des Hôpitaux de Paris

En témoignage de sincère amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES COSSARD

Chef de Laboratoire de l'Hôpital de Meaux
Directeur du Centre de Transfusion Sanguine

*Qui, dans son service, nous accorda le
meilleur accueil, nous faisant bénéficier
d'une précieuse expérience.*

*L'expression de notre vive reconnais-
sance.*

Introduction

Plus que toute autre malformation anatomique, l'hermaphrodisme, par sa richesse symbolique virtuelle, suscita l'intérêt de l'Homme dès ses origines : les plus anciennes religions lui font une place dans leurs traditions mythologiques, et l'Inde ou l'Egypte antique nous ont ainsi légué de nombreuses figurations artistiques témoignant de l'importance ésotérique accordée à ce phénomène.

Il faut cependant attendre les progrès récents de l'anatomie et surtout de l'embryologie pour entrevoir, affranchie de toute considération surnaturelle, l'explication scientifique de cette anomalie-type, ainsi que des moins rares cas d'ambiguïté sexuelle réalisant toutes les formes de passage entre les deux types morphologiques accomplis mâle et femelle : l'ambivalence potentielle des gonades primitives se polarise dans la règle très tôt pour réaliser finalement le type sexuel complet de l'individu ; susceptible, sous l'influence de causes souvent encore peu ou pas connues, de persister plus ou moins tardivement, voire même de réapparaître au cours d'un développement sexuel jusqu'alors normal, elle aboutit à déterminer les diverses aberrations rentrant dans le cadre de l'hermaphrodisme vrai (pour autant qu'il existe, car l'on n'a pu encore constater qu'à la bisexualité anatomique d'un être humain corresponde une bisexualité fonctionnelle) ou des pseudo-hermaphrodismes.

Outre ces types classiques de malformations, l'on avait été amené à imaginer l'existence de perturbations plus radicales encore, et telles qu'un individu de vocation sexuelle donnée pourrait en réalité évoluer vers l'équipement sexuel opposé. Cette supposition, émise dès 1931 par GOLDSMITH, a dû attendre ces dernières années les travaux de l'école canadienne de BARR, aboutissant à la détermination à la fois commode et sûre du sexe génétique, pour se voir confirmée par l'isolement des dysgénésies gonadiques. C'est à l'une de celles-ci, le syndrome, ou mieux, selon la proposition de GILBERT-DREYFUS, la maladie de KLINEFELTER, que nous appliquerons cette étude.

CHAPITRE I

Etude de la différenciation sexuelle

Pour apprécier les anomalies du développement sexuel, il convient de définir au préalable la notion de sexe, puis d'en suivre sur le sujet normal le processus d'installation.

Les dictionnaires usuels donnent du sexe la définition suivante : « Différence physique et constitutive de l'homme et de la femme, du mâle et de la femelle. » Dans sa simplicité... biblique, cette définition manque de précision. Le sexe d'un individu ne peut, à vrai dire, se définir que par référence à la fonction de reproduction : il est constitué de l'ensemble des caractères, essentiels ou secondaires, qui diffèrent chez deux individus d'une même espèce, chacun de ces deux individus produisant une variété de cellules, nommées gamètes, dont la fusion est nécessaire pour perpétuer l'espèce.

A la suite de J. VAGUE, nous pouvons inventorier les divers éléments constitutifs du sexe, en nous efforçant de les grouper rationnellement :

1° Elément de base, donnée primordiale, le sexe génétique : dans le cadre de sa potentialité héréditaire spécifique et individuelle, le stock chromosomique assigne, dès le premier instant de sa constitution, un sexe à l'œuf néoformé. Il se retrouvera ensuite par filiation naturelle dans toutes les cellules somatiques de l'individu qui s'en formera ; l'équipement chromosomique des cellules germinales — les gamètes — en dérivera lui aussi, mais avec d'importantes modifications que nous rappellerons ultérieurement.

2° Des éléments acquis sous l'influence normalement déterminante du sexe génétique :

- a) Caractères sexuels primaires, groupant :
 - sexe gonadique, des glandes reproductrices ;
 - sexe gonophorique, des voies génitales internes et externes ;

- sexe germinal, des gamètes ;
- sexe hormonal : identité et taux des sécrétions internes.

b) Caractères sexuels secondaires : déterminés par les précédents, et donc par effet réfracté du sexe génétique, ils constituent par leur ensemble le sexe somatique :

- dimension et forme du squelette ;
- répartition et développement des parties molles, tissu adipeux et muscles ;
- pilosité ;
- psychisme.

Le simple énoncé de cet inventaire montre que la différenciation sexuelle, amorcée à l'instant même de la fécondation, c'est-à-dire de la fusion des gamètes complémentaires, se poursuit non seulement à travers la vie intra-utérine, mais encore, au delà de la puberté, se parfait dans l'âge adulte.

Nous rappellerons l'apparition successive de ces différentes composantes sexuelles, et cet examen nous permettra de comprendre mieux le mode d'installation et de développement des troubles, objet de notre étude.

I. — SEXE GÉNÉTIQUE

La vocation sexuelle de l'individu est acquise dès le premier instant de la fusion des gamètes mâle et femelle constituant l'œuf initial, de par les caractères mêmes du spermatozoïde effecteur. L'on connaît, en effet, le caractère hétérogamétique du sexe masculin chez l'Homme (il n'en est pas ainsi dans tout le règne animal : si c'est le cas général chez les Mouches, Hémiptères et Mammifères, inversement l'hétérogamétisme femelle est la règle chez les Lépidoptères, Sauriens, Poissons et Oiseaux). Il en découle que la mitose réductionnelle aboutit chez l'Homme à la formation de gamètes mâles dont la moitié présente un équipement chromosomique haploïde comportant le sex-chromosome X, et l'autre moitié le sex-chromosome Y — ou pas de sex-chromosome, selon les conceptions. Les gamètes femelles, par contre, présentent tous le sex-chromosome X, en sorte que la fusion du spermatozoïde et de l'ovule aboutira à constituer un œuf XX ou XY selon le type du spermatozoïde intervenu. Les deux sortes de spermatozoïdes possédant même vitalité et mêmes chances statistiques d'efficacité, cet état de choses se trouve confirmé par la sex-ratio de l'espèce humaine, voisine de 1/1.

II. — COMPOSANTES SEXUELLES DIRECTEMENT DÉRIVÉES DU SEXE GÉNÉTIQUE

Ce sont les caractères sexuels primaires.

SEXE GONADIQUE

La vocation sexuelle de l'embryon ainsi déterminée par la nature du spermatozoïde dont il est issu, les premières étapes de développement ne manifestent à nos moyens actuels d'investigation aucune différence entre mâle et femelle jusqu'à une taille de l'embryon de 5,5 à 7,5 mm. Il se produit alors une migration des gonocytes, formés au niveau de l'endothélium allantoïdien, et qui gagnent la crête génitale pour s'y fixer, selon le cas, soit au niveau de la zone corticale (qui par la suite évoluera pour constituer un ovaire), soit au niveau de la zone médullaire (alors destinée à former un testicule). Cette migration paraît due à une incitation reçue de leurs chromosomes sexuels par les gonocytes primordiaux. On peut, avec GOLDSCHMIDT, envisager un rôle actif de l'ébauche gonadique, sécrétant des substances préhormonales inductrices. Il semble aussi que le développement de l'une ou de l'autre zone de la gonade soit à rapporter à la présence des gonocytes à son niveau.

SEXE GONOPHORIQUE

L'évolution ultérieure des ébauches wolffiennes et mullériennes est alors induite par la nature de la gonade ainsi déterminée. Chez la femelle, on assiste au développement de l'appareil mullérien et à la régression de l'appareil wolffien. Le phénomène inverse se manifeste chez le mâle. Les expériences de castration embryonnaire montrent dans chaque espèce l'existence d'un type neutre vers lequel évolue le tractus génital de l'embryon dépourvu de gonade. Ce type neutre correspond à la morphologie normale du sexe homogamétique de l'espèce envisagée — féminin dans l'espèce humaine. L'évolution dans ce cas apparaît donc en réalité comme un phénomène passif, dans lequel plus précisément la gonade homogamétique présente ne joue aucun rôle inducteur. Par contre, la gonade primitive hétérogamétique — masculine chez l'Homme — joue un rôle actif dans les phénomènes d'atrophie des canaux de Muller, développement des canaux de Wolff, croissance du tubercule génital, fermeture de la fente uro-

génitale. Ici encore faut-il distinguer deux effecteurs différents pour les organes génitaux externes d'une part, dont la masculinisation répond à l'action des androgènes comme la testostérone, et pour les organes génitaux internes d'autre part, dérivés des systèmes mullériens et wolffiens, pour lesquels semble intervenir l'effet de contact d'une sécrétion testiculaire différente.

SEXE GERMINAL

Celui-ci découle naturellement du fonctionnement normal de la gonade chez le sujet pubère. Rappelons que, chez la femelle, la première partie de l'évolution de la lignée ovulaire s'opère au cours de la période embryonnaire et fœtale, pour aboutir à un nombre somme toute modeste d'ovocytes de premier ordre ; ceux-ci, au cours de la vie génitale, subiront une maturation assez limitée (comportant cependant mitose réductionnelle), aboutissant à former des ovules dont un très petit nombre parvient simultanément à maturité chez les Mammifères : généralement un par cycle chez la femme, rarement deux, très exceptionnellement plus. Le comportement de l'ovule est, par ailleurs, de type passif.

L'élaboration germinale du mâle, par contre, est en constante activité au cours de la période génitale, à partir du stade spermatogonie, et aboutit à d'innombrables spermatozoïdes, dont la morphologie et la mobilité très particulières sont uniques dans l'organisme, au point de paraître déjà comme des êtres autonomes.

SEXE HORMONAL

Interviennent ici non seulement les élaborations hormonales des gonades proprement dites, mais encore celles des glandes endocrines fonctionnellement couplées avec elles, hypophyse et cortico-surrénale en particulier. Elles sont variables, d'une part en fonction de l'âge du sujet, d'autre part, chez la femme en particulier, en fonction de son activité génitale : cycle menstruel, gestation, parturition, lactation, ménopause, autant d'étapes de la vie génitale féminine différentes par l'équilibre variable des sécrétions hormonales et même par l'apparition ou la disparition de telle ou telle hormone.

Le test le plus sûr résiderait évidemment dans l'appréciation du taux sanguin de ces éléments ; la difficulté des techniques, jointe à la fidélité satisfaisante de la mesure des taux d'élimination quotidienne urinaire, fait que l'on s'adresse de préférence à cette dernière donnée. Nous indiquerons ici les résultats les plus caractéristiques, tous les chiffres se rapportant bien entendu au nycthémère.

FOLLICULINE :

Elaborée par le follicule de De Graaf, la femme l'élimine en quantité variable au cours du cycle menstruel ; à peu près absente au moment des règles, elle atteint dès les quatrième ou cinquième jours du cycle 10 à 15 unités-Rat, puis progressivement un maximum voisin de 150 unités-Rat ; une chute brusque la ramène alors à un taux de 10 à 50 unités, décroissant ensuite régulièrement pour pratiquement s'annuler au moment des règles. Le testicule, pour sa part, en produit une petite quantité, normalement inférieure à 10 unités-Rat.

PRÉGNANDIOL :

Chez la femme, 0 à 4 mg par vingt-quatre heures dans la phase folliculaire, passant à 8 ou 10 mg dans la phase lutéale.

HORMONE FOLLICULO-STIMULANTE (F.S.H., gonadostimuline A) :

Elle est d'origine antéhypophysaire dans les deux sexes ; l'homme élimine au plus 10 à 15 unités-Souris par vingt-quatre heures ; la femme passe progressivement, entre début et fin de cycle, de 5 ou 6 unités-Souris à 50 unités-Souris. BLOCH-MICHEL et R. HENRY ont étudié sur 18 garçons de deux à quatorze ans, les variations de la F.S.H. au cours de l'évolution pubertaire masculine : nulle ou très faible avant les premiers signes de puberté (toujours inférieure à 3 U.S.), elle passe au début de l'évolution pubertaire, marquée par l'apparition des premiers poils pubiens pigmentés, à un taux de 3 à 6 U.S., parfois plus. Son augmentation avant une dizaine d'années semble n'appartenir qu'à certaines pubertés précoces.

17-CÉTOSTÉROÏDES :

Produits principalement par le cortex surrénal, leur élimination varie dans des limites assez étroites : 13 à 15 mg chez l'homme, 7 à 9 mg chez la femme. K.G. TILLINGER observe un certain parallélisme entre le nombre de cellules de Leydig et l'importance de l'excrétion des 17-cétostéroïdes.

Pour terminer, notons l'intérêt du dosage simultané de la créatinurie : substance azotée la plus abondante dans l'urine après l'urée, son élimination est moins en rapport avec l'alimentation qu'avec la masse musculaire de l'individu. Exprimée en mg par kg et par jour, elle est de 16 à 22 chez la femme, 20 à 26 chez l'homme, atteignant 30 chez l'athlète. Cette très grande constance en fonction du poids du sujet permet, devant la constatation d'un taux anormal de créatinine, de soupçonner des conditions défectueuses de prélèvement, dont l'ignorance pourrait entraîner des conclusions erronées.

III. — CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES

Jouant un rôle moins important, sinon nul, dans les phénomènes de reproduction proprement dits, nous ne nous attarderons pas à suivre le mécanisme de leur apparition ; en partie, du reste, ils paraissent à des degrés divers conditionnés par les habitudes et traditions variables avec les races, les régions. Nous nous bornerons à énumérer les principaux, les moins artificiels.

Le squelette masculin, formé de pièces plus robustes, donne à l'homme une stature généralement plus élevée ; le bassin osseux féminin, aux parois moins épaisses, présente une ouverture supérieure plus évasée, petit bassin plus large, comme le détroit inférieur ; trous ischio-pubiens plus grands et triangulaires, alors que chez l'homme ils sont de forme ovalaire ; branches ischio-pubiennes plus grêles et déjetées en dehors, symphyse pubienne moins élevée, concavité sacro-coccygienne plus accentuée ; fémurs plus obliques de haut en bas et de dehors en dedans. La femme présente un maximum de largeur au niveau des trochanters, alors que chez l'homme il se situe au niveau du diamètre biacromial.

La musculature est plus importante chez l'homme, plus robuste que la femme ; chez celle-ci, par contre, les seins et le pannicule adipeux sont plus développés. Barbe, moustache et... calvitie sont l'apanage de l'homme, souvent par ailleurs plus ou moins velu, tandis que la chevelure féminine est généralement plus longue et plus fournie ; pilosité sexuelle masculine à disposition losangique, triangulaire à base supérieure chez la femme.

Enfin, larynx plus développé (pomme d'Adam) et voix plus grave, métabolisme basal et hématoците plus élevés, surrénales et thyroïdes moins volumineuses sont encore des caractères masculins.

Sur le plan psychique, si l'homme est réputé manifester plus d'aptitude à l'abstraction, à l'idéalisme, aux problèmes sociaux, la femme fait montre d'esprit pratique, et l'instinct maternel est un concept qui se passe de définition. Mais nous nous trouvons ici sur le terrain mouvant des caractères dont il est difficile de départager composants sexuelles véritables et causes sociales.

En résumé, la définition du sexe, d'essence purement fonctionnelle, comporte de nombreuses données somatiques et psychiques, aux interférences complexes, et d'importance très inégale dans les phénomènes proprement dits de reproduction.

CHAPITRE II

Détermination du sexe génétique

Il résulte de ce qui précède que le diagnostic du sexe, s'il tient de l'évidence dans les cas normaux, présente des difficultés croissantes selon le degré des malformations observées ; il est nécessaire, dans les cas extrêmes, de procéder par analyse poussée des divers caractères morphologiques, et de les critiquer à travers les données de l'embryologie et de l'hormonologie ; les critères psychologiques sont ici d'un intérêt très subsidiaire. Cette façon de procéder connaissait récemment encore sa limite dans l'absence de tout moyen pratique pour déterminer le sexe génétique, pourtant essentiel.

C'est le mérite de l'école canadienne de BARR, d'avoir apporté dans ces dernières années un moyen d'investigation sûr en ce domaine, permettant de reconnaître en somme le sexe réel d'un individu.

BARR et BERTRAM, en 1949, étudiant l'histologie du ganglion de l'hypoglosse du Chat, observèrent une différence entre les cellules nerveuses de l'un et l'autre sexe : 40 % des noyaux femelles présentaient, accolé au nucléole, un corpuscule caractéristique de taille très réduite ; ce satellite nucléolaire ne se rencontrait que de façon très exceptionnelle dans les noyaux mâles. Prenant pour matériel d'étude les cellules nerveuses humaines, ils y retrouvaient en 1950 les mêmes caractères. En 1952, MOORE, PRINCE et BARR adaptaient la méthode aux biopsies cutanées ; depuis, cette détermination a été appliquée avec succès aux frottis de muqueuse buccale, vaginale, uréthrale, aux frottis sanguins par l'étude des noyaux leucocytaires, et même aux cellules du liquide amniotique, permettant dans les cas favorables le diagnostic du sexe fœtal dès le troisième mois de gestation. Chromosome sexuel proprement dit ou produit métabolique, l'identité réelle de cet élément reste à préciser ; il se retrouve en tout cas avec une particulière fréquence chez les seuls sujets génétiquement féminins, et dans des tissus dont les cellules manifestent une certaine activité métabolique.

Rapportons pour exemple la technique de deux méthodes types. La première, utilisant la biopsie cutanée, sera celle décrite par BARR, MOORE et GRAHAM :

Prélèvement de peau à la face externe de l'avant-bras. Fixation immédiate dans le liquide de Davidson (formol : 20 p. ; alcool à 95° : 30 p. ; acide acétique : 10 p. ; eau distillée : 30 p.) ; après passage dans l'alcool à 70° pendant vingt-quatre heures, l'on procède à l'inclusion en paraffine, suivie de coupe à l'épaisseur de 5 microns. L'on peut ensuite colorer à l'hématoxyline ou à l'hématéine-éosine de Harris ; la coloration de Feulgen au vert de méthyle-pyronine donne les meilleurs résultats : le nucléole est en effet Feulgen-négatif, tandis que les corpuscules sexuels Feulgen-positifs sont d'identification facile. On examine attentivement un minimum de 100 noyaux de cellules épidermiques, ne retenant que ceux qui se présentent bien étalés, avec des limites nucléaires intactes, et bien colorés. Il est indispensable de bien étudier le relief des organites intracellulaires en faisant constamment varier la mise au point.

Par cette méthode, on observe dans les prélèvements de sujets génétiquement féminins une masse unique, bien colorée, plan-convexe, appliquée contre la membrane nucléaire, et de taille voisine de 1 micron ; plus rarement, cette masse se présente libre dans le nucléoplasme ou, très exceptionnellement, accolée au nucléole ; celui-ci, nettement plus gros, est aussi moins fortement coloré. Probablement présente dans la totalité des cellules, on la rencontre dans 60 à 70 % des noyaux femelles seulement, de par le hasard des plans de coupe. Les noyaux mâles présentent des corpuscules comparables, mais plus rares, plus petits, et à concurrence de 5 % seulement. Ces chiffres sont du reste légèrement variables selon les auteurs, mais la différence entre les deux sexes reste toujours significative.

MOORE et BARR ont proposé par la suite une technique utilisant les frottis buccaux :

On prélève par raclage de la muqueuse jugale à l'aide d'une spatule mousse, ou mieux d'un abaisse-langue de bois ; on procède immédiatement à l'étalement sur une lame enduite d'albumine, puis à la fixation dans un mélange d'alcool-éther à P.E. La coloration se fait ensuite à l'hématoxyline de Harris ou au crésyl-violet ; la coloration de Feulgen, ici aussi, se montre avantagieuse.

Selon les auteurs, la chromatine sexuelle peut, dans les frottis de muqueuses, se retrouver dans 60 à 100 % des noyaux femelles ; les noyaux mâles présentent quelques petits amas de taille réduite, et jamais accolés à la membrane nucléaire. H. YANEVA et A. NETTER

préconisent la coloration panoptique de May-Grünewald-Giemsa, concurremment avec le Feulgen, sur les frottis vaginaux.

Ces techniques allient à la facilité du prélèvement l'avantage de la très grande proportion de noyaux caractéristiques et la commodité de lecture. Par contre, les méthodes utilisant les frottis sanguins, avec étude des appendices nucléaires, en baguette de tambour, des leucocytes granuleux, présentent une plus grande difficulté d'interprétation, et sont pour le moment moins intéressantes.

Ces procédés aujourd'hui bien codifiés sont donc d'emploi commode et de résultat sûr entre des mains expérimentées. L'étude systématique du sexe chromatinien dans des collectivités non sélectionnées vient seulement d'être abordée. Signalons dans cet esprit le récent travail de MOORE : étudiant systématiquement par la méthode des frottis de muqueuse buccale le sexe chromatinien de 3.715 nouveau-nés d'un service de maternité (1.911 garçons et 1.804 filles), il observe 5 discordances entre sexe apparent et sexe chromatinien ; il s'agissait dans tous ces cas de sujets apparemment masculins, présentant un sexe chromatinien féminin. Il ne s'est pas trouvé de cas inverse dans cette série. La valeur statistique de cette étude demande bien entendu à être confirmée ; elle semble cependant permettre de conclure à la plus grande fréquence de l'inversion chromatinienne sexuelle chez le sujet de sexe anatomique mâle. L'humour ne perdant pas ses droits, le commentateur de *Lancet* concrétise ces résultats en observant entre autres que l'armée de Sa Gracieuse Majesté comporterait ainsi une ou deux « femmes génétiques » par bataillon...

Cette enquête a donc porté sur des sujets ne présentant aucune malformation apparente. L'étude de la chromatine sexuelle dans certaines affections, entreprise depuis plus longtemps, a permis de constituer le groupe des dysgénésies gonadiques, dans lesquelles un individu de sexe génétique déterminé se développe sous la morphologie apparemment normale du sexe opposé — au prix de troubles justifiant un examen médical d'autant plus tardif qu'ils sont plus tardivement constatés. Entrent essentiellement dans ce groupe le syndrome de TURNER (sexe génétique masculin, morphologie féminine) et le syndrome de KLINEFELTER, pro parte (sexe génétique féminin, morphologie masculine). L'hypothèse émise dès 1931 par GOLDSMITH se trouvait ainsi vérifiée ; mais l'on peut noter qu'en 1949, H. EZES appliquait nommément, pour sa part, semblable supposition à l'endroit du syndrome de Turner.

Syndrome de KLINEFELTER

En 1942, KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT décrivaient une affection du sujet masculin, caractérisée par un syndrome de stérilité par azoospermie avec hyalinisation des tubes séminifères et hypergonadotrophinurie, sans déficience du tissu leydigien. Les travaux ultérieurs de ces auteurs, et d'HELLER et NELSON en particulier, permirent de préciser cette description princeps et de la rectifier ; enfin, l'étude systématique du sexe génétique est venue plus récemment enrichir ce tableau, en permettant, avec les recherches de PLUNKETT et BARR, de BOCCABELLA et de GILBERT-DREYFUS et collaborateurs en particulier, de parvenir à la notion d'une maladie proprement dite, constitutionnelle chez un individu de sexe génétique féminin, et distincte du syndrome acquis par des sujets génétiquement mâles.

L'affection décrite par KLINEFELTER se manifeste cliniquement par une stérilité consécutive à l'azoospermie ; HELLER et NELSON mirent en évidence pour leur part l'association de signes d'hypoandrisme plus ou moins marqués : celui-ci se manifeste dès l'inspection par un développement réduit de la pilosité dans son ensemble : barbe et moustache peu fournies — le sujet ne se rase qu'une ou deux fois la semaine — thorax glabre, pilosité sexuelle insuffisante, voire de type féminin ; musculature peu développée, voix grêle ; on relève une morphologie longiligne, la macroskélie fréquente, des retards d'ossification.

Les organes génitaux externes, verge et bourses, peuvent paraître normaux ; mais la palpation révèle l'existence de testicules petits, ne dépassant guère la taille d'une noisette ou d'une olive, et durs. Les auteurs anglo-saxons ont du reste proposé de désigner l'affection du nom de microorchidisme, se référant à ce caractère essentiel. Le raphé périnéal est saillant, pigmenté. Il se rencontre irrégulièrement une gynécomastie d'importance variable, pouvant avoir motivé l'examen médical.

Peuvent également s'associer des malformations anatomiques : H.P. KLOTZ a observé un malade hypospade ; divers syndromes neurologiques, comme une myopathie atrophique de Steinert. L. LANGERON a signalé, comme une rencontre contingente, un cas avec diabète.

Les troubles psychiques sont nets : PASQUALINI, VIDAL et BUR, étudiant une série de 31 cas, observent une baisse notable du quotient intellectuel, avec une moyenne de 82, tandis qu'il s'établissait à 101 pour un groupe de 20 cas d'hypogonadisme, castration ou absence de testicules, et à 112 pour un autre groupe de 20 cas d'homosexualité ou perversions sexuelles diverses ; ils constatent également : indécision, manque d'indépendance, faible vitalité ; cependant, deux sujets seulement étaient insatisfaits de leur sort. Le développement sexuel s'amorce à l'âge normal, cependant libido et rapports sexuels sont inférieurs à la normale, sans entraîner pour autant de sentiment d'infériorité : l'on cite le cas d'un malade qui, son azoospermie totale lui ayant été démontrée, n'en continua pas moins à user de procédés anticonceptionnels... L'homosexualité, enfin, se retrouve assez peu fréquemment : la série de PASQUALINI, particulièrement étudiée sous l'angle psychosexuel, n'en montrait que 2 cas sur 31 : encore s'agissait-il de pratiques très occasionnelles.

Une récente étude de FERGUSON-SMITH confirme la réalité de ces troubles psychiques. Etudiant 663 enfants de sexe masculin, psychologiquement retardés, à l'âge prépubertaire, cet auteur y constate avec une fréquence de 1 à 2 % l'association micro-orchidisme et chromatine sexuelle féminine (nous préciserons plus loin la signification de cette association type de la maladie de KLINEFELTER). Rapprochée des résultats de l'enquête de MOORE déjà signalée, cette conclusion montre une différence statistique intéressante, bien qu'elle demande plus amples vérifications sur des séries importantes.

Biologiquement, les observations princeps mettent en évidence le taux élevé des gonadotrophines urinaires. De par les circonstances mêmes de découverte habituelle de l'affection, les renseignements à ce sujet manquent encore dans l'âge prépubéral ; il paraît vraisemblable que l'élimination est alors voisine de la normale, c'est-à-dire inférieure à 5 unités-souris par vingt-quatre heures. Par contre, après la puberté, tandis que le sujet normal élimine 10 à 20 U.S. par vingt-quatre heures, le klinefelterien voit ce taux atteindre progressivement des taux de 20, 50 et 100 U.S. ; KLOTZ et SORS ont pu suivre cette évolution chez des adolescents.

Le taux des 17-cétostéroïdes, pour sa part, correspond généralement, au plus, à la limite inférieure de la normale.

L'azoospermie est de règle, à cette exception près que l'on peut occasionnellement observer l'émission de rares spermatozoïdes à morphologie le plus souvent altérée.

Enfin, comme nous l'avons déjà signalé, l'étude du sexe génétique le montre chez ces sujets tantôt masculin, tantôt féminin ; ce fait est à la base de la distinction proposée par GILBERT-DREYFUS entre syndrome acquis et maladie congénitale.

Dernier volet du triptyque, l'aspect histologique du testicule : les tubes séminifères montrent une hyalinisation de la tunica propria et un épaississement de la basale réalisant progressivement un phénomène de scléro-hyalinose étouffant les tubes ; les cellules de Sertoli manifestent des altérations proportionnelles au degré de sclérose tubulaire, et sont généralement mal différenciées ; si l'absence d'un épithélium germinatif véritable est habituelle, on peut cependant constater une amorce de spermatogénèse, le plus souvent bloquée au stade de spermatocyte, mais pouvant atteindre les étapes de spermatides ou même spermatozoïdes, en nombre alors très réduit, et d'aspect souvent anormal. Insistons sur le fait que ces aspects caractéristiques peuvent ne pas se rencontrer simultanément et au même degré dans tous les tubes, et que, particulièrement dans le syndrome acquis, post-pubertaire, certains champs microscopiques peuvent paraître sensiblement normaux. Aussi Ch. GUYGOU condamne-t-il la simple ponction-biopsie testiculaire, fournissant un matériel d'étude trop peu abondant, pour préconiser la biopsie chirurgicale.

Les premières publications de KLINEFELTER notaient l'absence de lésions au niveau du tissu interstitiel. Son atteinte constante s'est au contraire révélée ultérieurement, à la suite en particulier des travaux de HELLER et NELSON : tous les examens histologiques montrent des signes de remaniement, sous forme de cellules de Leydig atrophiques ou hyperplasiées, celles-ci constituant à l'occasion des groupements typiques pseudo-adénomateux. Ces cellules hyperplasiées, immatures, montrent par leur morphologie et leurs caractères histochimiques (granulations rares, acide ascorbique, phosphatases alcalines, cholestérol, mucoprotéines, en quantité faible ou nulle) des signes d'hypo-activité fonctionnelle. Plus récemment, FERGUSON-SMITH et coll. ont pensé constater des différences dans l'aspect histologique de la gonade selon le sexe génétique du porteur : dans les cas « masculins », les cellules de Leydig sont augmentées de manière diffuse, et leur aspect demeure normal ; quelques tubes témoignent d'une spermatogénèse discrète, la plupart contiennent seulement des cellules de Sertoli, enfin quelques « tubes fantômes » ont subi la dégénérescence hyaline typique du syndrome. Au contraire, dans les cas génétiquement femelles, les cellules interstitielles sont groupées en amas isolés et présentent

des altérations nucléaires : la plupart des tubes sont hyalinisés, quelques autres ne contiennent que des cellules de Sertoli et sont plus ou moins obturés et hyalinisés. On ne peut cependant fonder sur ces seuls signes le diagnostic de sexe génétique du malade. FERGUSON-SMITH en arrive à voir dans cette gonade un ovaire profondément transformé. GRUMBACH et coll., dans le même moment, ont fait état de constatations similaires ; ils considèrent pour leur part cette « dysgénésie du tube séminifère » comme une variante de l'hermaphroditisme vrai.

Toutes ces données se rapportent à l'âge post-pubéral ; il serait certainement d'un grand intérêt de pouvoir diagnostiquer ce syndrome dans la période prépubertaire et d'en suivre la constitution progressive. H.P. KLOTZ et C. SORS ont été amenés dans cet esprit à proposer un schéma de diagnostic précoce chez l'enfant. Le principe repose sur un préalable diagnostic d'orientation, fondé sur macroskélie familiale et biotype longiligne : le diagnostic de probabilité serait posé sur la présence d'un raphé périnéal saillant et pigmenté ; le diagnostic de certitude serait enfin atteint par la mise en évidence chez l'enfant mâle, apparemment normalement constitué, d'un sexe génétique femelle. La difficulté d'une telle recherche systématique pourrait se montrer moins grande qu'elle ne paraît de prime abord, si l'on tient compte des résultats de l'enquête de MOORE : il sera intéressant de suivre l'évolution pubertaire des sujets à sex-chromatine discordante, lors même qu'ils ne présenteraient pas de troubles klinefelteriens apparents.

Nous pourrions résumer cet exposé en faisant ressortir la nécessité, pour pouvoir discuter de l'existence d'un syndrome de KLINEFELTER, de rencontrer chez le malade l'association de ces trois éléments constants, fondamentaux :

- 1° Azoospermie absolue, la présence de rares spermatozoïdes dégradés n'étant pas incompatible.
- 2° Testicules petits et durs, présentant à la biopsie l'aspect histologique caractéristique de scléro-hyalinose tubulaire associée aux aspects lésionnels leydigiens.
- 3° Elévation de l'élimination urinaire des gonadotrophines.

En présence de ces trois ordres de signes cliniques, histologiques et biologiques, le problème du diagnostic différentiel se poserait avec les autres syndromes tubulo-testiculaires ; mais seul le syndrome de DEL CASTILLO, TRABUCCO et DE LA BALZE, dans ses formes atypiques, peut prêter à discussion. En effet, cette affection comporte classiquement un tissu leydigien et un épithélium germinale apparemment intacts ; la lignée germinale seule est absente, bloquée au stade

de spermatogonie ; les dosages hormonaux sont normaux, à moins que l'on n'observe une chute des gonadotrophines urinaires. Cependant des formes en ont été décrites, comportant amas leydigiens ou F.S.H. augmentées, et qui peuvent alors se rapprocher du syndrome de KLINEFELTER. Le sexe génétique mâle est habituel, le femelle exceptionnel.

* *

DISSOCIATION DES AFFECTIONS KLINEFELTERIENNES

MALADIE CONGÉNITALE — SYNDROME ACQUIS

Ces préliminaires posés, il pouvait surprendre d'observer ce syndrome chez des sujets jeunes, dont l'anamnèse n'évoquait pas d'affection susceptible d'avoir provoqué depuis la puberté cette régression testiculaire, mais dont le développement s'était effectué sans hiatus apparent jusqu'à la découverte quasi accidentelle de cette anomalie, aussi bien que chez des adultes frappés de stérilité et d'une transformation morphologique et psychologique évidente après une première partie d'existence normale et féconde. En d'autres termes, il paraissait bien que ce syndrome, de toute évidence acquis dans certains cas, pouvait également ressortir à une disposition constitutionnelle.

A ce problème, la découverte de la sex-chromatine est venue apporter un certain éclaircissement. Le fait même de la découverte des deux sexes génétiques dans le syndrome primitivement décrit par KLINEFELTER montre que celui-ci couvre en réalité, sous des manifestations (qui nous paraissent actuellement) identiques, deux ordres de faits fondamentalement différents : d'une part une affection acquise par un sujet génétiquement mâle, à un moment quelconque de son existence, éventuellement au cours de la phase intra-utérine, et qui aboutit au trouble constitué à la suite d'une évolution progressive ou régressive selon que l'atteinte est plus ou moins tardive ; d'autre part, une affection constitutionnelle chez un sujet génétiquement féminin, et dont le déclenchement précède sans doute l'amorce de différenciation gonadique. Consécutive à une lésion corticale bilatérale des ébauches gonadiques ou à toute autre cause (hyperfonctionnement cortico-surrénal, administration intempestive d'androgènes à la mère...), la migration des gonocytes, aberrante pour le sexe féminin, et leur fixation dans la médullaire induit une évolution testiculaire

de ces gonades, cette évolution orientant à son tour vers le type mâle celle de l'ensemble du tractus génital et du reste du soma. Il est logique d'admettre que la discordance entre l'équipement chromosomique, conditionnant les aptitudes métaboliques cellulaires du sujet, et la nature des récepteurs, se traduise par des perturbations majeures.

Rappelons au passage l'opinion de FERGUSON-SMITH, envisageant que la gonade de ces sujets serait non pas un testicule, mais en réalité un ovaire profondément remanié. Le développement en apparence harmonieux des annexes gonadiques suppose embryologiquement une évolution normale des vestiges de la corticale du gonadon. Dans l'hypothèse « ovaire remanié », il faudrait soit que cet ovaire dérive d'une partie seulement de la corticale — et ce serait peu compatible ultérieurement avec la constitution apparemment normale de l'albuginée et de l'endothélium de la vaginale — soit qu'il dérive bien de la médullaire. Dans ce dernier cas, il faudrait rapporter aux gonocytes homogamétiques un premier effet inducteur dans le sens ovarien, bientôt annulé du fait de la potentialité uniquement testiculaire de la médullaire.

Le problème du stade initial de la dysgénésie reste entier, tant dans sa cause que dans son déroulement : seul est bien acquis le fait de la discordance entre le sexe génétique du malade et son sexe anatomique, entre la vocation féminine des cellules et l'orientation masculine de l'organisme qu'elles contribuent à composer : la souffrance testiculaire est la plus évidente (à cela quoi d'étonnant, puisqu'aussi bien la gonade représente l'élément sexuel majeur de l'organisme, après le sexe génétique), mais en réalité tout le soma subit une véritable distorsion.

L'étiologie de l'affection reste obscure et n'est peut-être pas univoque. STEWART et coll. ont particulièrement étudié ce problème. L'on peut envisager au départ l'effet d'une lésion mécanique ou virale de la zone corticale des deux gonades primitives, dans certains cas l'administration d'adrogènes au début de la grossesse est notée dans l'anamnèse : dès 1917, LILLIE avait constaté une inversion gonadique partielle chez le free-martin, sous l'influence de la sécrétion testiculaire fœtale d'un jumeau mâle. Ces phénomènes sont susceptibles d'apporter une explication à l'affection du sujet à sex-chromatine femelle. Par ailleurs, de nombreuses agressions comme oreillons, brucellose, lèpre, peuvent déterminer des syndromes pseudo-klinefelteriens typiques chez le mâle génétique.

Quant à l'étude physiopathologique de l'affection, elle s'oriente actuellement vers l'hypothèse du rôle majeur d'un vice sécrétoire des cellules de Leydig dans la genèse de ses manifestations. Un trouble enzymatique de ces cellules, qu'il soit consécutif à leur stock chromo-

SEXE GENETIQUE F
(HOMOGAMÉTIQUE)

↓
*colonisation anormale
de la médullaire du gonadon
par les gonocytes XX
ou
remaniement testiculaire
de l'ovaire incipiens*

↓
formation d'un tissu leydigien
d'équipement chromosomique
homogamétique

SEXE GENETIQUE M
(HÉTÉROGAMÉTIQUE)

↓
testicule
initialement normal

↓
*atteinte (virale ? toxique ?)
de l'équipement enzymatique
des cellules de Leydig*

↓
dyssécrétion leydigienne

↓
insuffisance

d'androgènes — d'inhibine

de stéroïdes spermatogènes

↓
hypergonadostimulinie

↓
altération des parois
tubulaires

↓
dégénérescence sertolo-germinale
azoospermie
stérilité

somique XX sexuellement anormal ou à une agression pathologique, serait alors en cause. Lieu normal d'élaboration de la seconde hormone testiculaire (inhibine ou hormone X), la déficience qualitative ou quantitative de cette sécrétion par le tissu leydigien entraînerait l'hypergonadotrophinurie compensatrice, responsable en retour de l'hyperplasie leydigienne. Les altérations tubulaires, pour leur part, peuvent trouver leur origine aussi bien dans un déficit des stéroïdes spermatogènes que dans l'hypergonadotrophinie elle-même : MADDOCK et NELSON n'ont-ils pas obtenu expérimentalement des altérations tubulaires de type klinefelterien par injection de gonadotrophine chorionique ? Rapprochons-en les essais thérapeutiques négatifs utilisant la même hormone. La dystrophie des tubes ainsi déterminée entraîne naturellement les anomalies sertoliennes et de la lignée germinale, se manifeste encore par l'épaississement pariétal, cause à son tour d'un étouffement progressif des tubes.

Nous ne saurions mieux schématiser cette vue étiopathogénique que par le *tableau ci-contre*, adapté de GILBERT-DREYFUS.

Ce tableau fait apparaître, espérons-nous, que la distinction proposée par GILBERT-DREYFUS entre syndrome acquis du sujet génétiquement mâle et maladie constitutionnelle du sujet génétiquement féminin présente un intérêt non seulement dogmatique, mais aussi thérapeutique éventuel. Le traitement de cette affection, encore à découvrir, devra viser dans un cas (syndrome) à restituer au tissu leydigien une aptitude fonctionnelle perturbée, sinon disparue, dans l'autre (maladie) à faire apparaître cette aptitude dans des cellules constitutionnellement inadaptées ; subsisterait alors le problème de la réversibilité des lésions tubulaires dans le syndrome. La maladie, une fois résolu ce même problème, poserait encore celui de l'aptitude fonctionnelle des spermatozoïdes obtenus, avec l'éventualité de la procréation d'une descendance uniquement féminine et porteuse de la tare...

Dans toutes ces incertitudes reste seul évident que le nœud du problème, dont dépend similitude ou différence des thérapeutiques — ou leur vanité — se situe dans la nature exacte de la lésion responsable de la déviation métabolique leydigienne acquise.

CHAPITRE IV

Présentation d'un cas de maladie de KLINEFELTER

L'occasion nous a été récemment fournie d'étudier un cas de maladie de KLINEFELTER à sexe chromosomique féminin. Les circonstances mêmes de son étude ne nous ont pas permis de la réaliser aussi complète que nous le pensions souhaitable ; notre investigation ayant cependant permis de réunir l'ensemble des signes pathognomoniques de l'affection, il ne nous paraît pas inutile de verser cette observation au dossier (*).

Monsieur Victor M... se présente le 7 novembre 1958 : amené pour des manifestations de douleurs testiculaires à consulter son médecin traitant, celui-ci l'adresse pour avis, sur la constatation de signes d'hypoandrisme évidents.

EXAMEN :

Le patient, âgé de vingt-deux ans, de stature modérément élevée, présente un aspect longiligne matérialisé par le rapport de son poids à sa taille : 62 kg, 173 cm. L'inspection met en évidence son visage imberbe ; l'absence de poils thoraciques et la disposition féminine du système pileux pubien, triangulaire à base supérieure, peu fourni et peu étendu vers le haut ; il présente une petite ligne de poils médio-abdominale, reliant ombilic et région pubienne.

Les organes génitaux sont représentés par une verge et un scrotum de dimensions normales, mais la palpation révèle la présence de deux petits testicules, durs, accompagnés d'épididymes relativement volumineux ; périnée dépourvu de poils, avec un raphé saillant nettement pigmenté. On n'observe pas de gynécomastie.

Examen physique par ailleurs négatif.

(*) Nous saisissons l'occasion de renouveler ici nos remerciements à Monsieur le Docteur ALEXANDRE, à l'obligeance de qui nous devons d'avoir pu recueillir cette observation dans le Service de Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS.

L'interrogatoire révèle que la puberté, atteinte à treize ans, a été suivie de l'apparition à quinze ans d'une libido à polarisation masculine, comportant érection et éjaculation. Monsieur M... a des habitudes homosexuelles, qu'il ne se soucie d'ailleurs pas de dissimuler.

Des manifestations douloureuses testiculaires ayant amené le malade à consulter un premier médecin en janvier de la même année, la thérapeutique a consisté en implantation de 300 mg de testostérone, sans amélioration notable. La persistance de ces phénomènes est le seul motif de préoccupation du malade, et l'a incité à prendre conseil du second médecin, qui nous l'a adressé.

Le résultat de ce premier examen nous incite à pratiquer en conséquence les recherches suivantes : établissement du morphotype, étude du sexe génétique, dosage des 17-cétostéroïdes, F.S.H. et folliculine. Nous subordonnons le principe d'une biopsie testiculaire au résultat de ces investigations.

Celles-ci donnent les résultats suivants : le morphogramme sur grille Decourt-Doumic (*tableau*) confirme le type longiligne du sujet, qui présente par ailleurs un rapport entre diamètre bitrochantérien et bihuméral intermédiaire aux types masculin et féminin. Taux normal des 17-cétostéroïdes (15 mg par vingt-quatre heures) ; gonadotrophines et folliculine sont à peine supérieures à la normale : F.S.H. : 30 unités-souris par vingt-quatre heures, folliculine : 12 gammas.

L'examen du frottis buccal permet de constater la présence de masses chromatiniques, traduisant un sexe génétique féminin.

Nous demandons alors un examen histologique des testicules, pratiqué le 9 mars 1959, et dont nous reproduisons le résultat :

« Les fragments présentent des lésions identiques des deux côtés.

« Les tubes, pour la plupart réduits à de petits blocs de sclérose hyaline, mais « dont quelques-uns avec une vitrée épaissie ont encore une lumière contenant « des éléments sertoliens souvent altérés, sont entourés de plages uniformes de « cellules de Leydig de petite taille, arrondies, à cytoplasme homogène éosino-phile, sans cristalloïdes. »

Ce compte rendu reproduit la description exacte des altérations histologiques du syndrome de KLINEFELTER.

CRITIQUE DES RÉSULTATS :

Nous sommes donc en présence d'un individu de sexe génétique féminin, présentant les caractères cliniques et histologiques du syndrome de KLINEFELTER. Seuls les taux modérément élevé des F.S.H. et normal des 17-cétostéroïdes pourraient paraître en légère discordance, si l'administration encore récente de pellets de testostérone n'était susceptible d'avoir joué un rôle frénateur prolongé de la sécrétion hypophysaire et régulateur du métabolisme stéroïdique. Nous sommes donc amenés à poser le diagnostic de syndrome de KLINEFELTER chez un sujet à sexe chromosomique féminin, c'est-à-dire de maladie de KLINEFELTER.

MORPHOTYPES DE MONSIEUR V. M...

<i>Per. Thor.</i>	<i>Gd Troch.</i>	<i>Stature</i>	<i>D. Bi. Troch.</i>	<i>D. Bi. Hum.</i>
<u>934</u>	<u>921</u>	<u>177</u>	<u>334</u>	<u>453</u>
<u>918</u>	<u>905</u>	<u>174</u>	<u>328</u>	<u>445</u>
<u>903</u>	<u>890</u>	<u>171</u>	<u>323</u>	<u>438</u>
<u>855</u>	<u>843</u>	<u>162</u>	<u>306</u>	<u>415</u>
<u>839</u>				
<u>792</u>	<u>780</u>	<u>150</u>	<u>283</u>	<u>384</u>
<u>760</u>	<u>749</u>	<u>144</u>	<u>272</u>	<u>369</u>

(Grille DECOURT-DOUMIC, *homme adulte*)

<u>844</u>	<u>936</u>	<u>179</u>	<u>375</u>	<u>428</u>
<u>830</u>	<u>921</u>	<u>176</u>	<u>369</u>	<u>421</u>
<u>816</u>	<u>905</u>	<u>173</u>	<u>362</u>	<u>414</u>
<u>759⁸</u>	<u>842⁷</u>	<u>161</u>	<u>337⁶</u>	<u>385⁸</u>
<u>745</u>	<u>827</u>	<u>158</u>	<u>331</u>	<u>378</u>
<u>689</u>	<u>764</u>	<u>146</u>	<u>300</u>	<u>349</u>
<u>675</u>	<u>748</u>	<u>143</u>	<u>299</u>	<u>342</u>

(Grille DECOURT-DOUMIC, *femme adulte*)

THÉRAPEUTIQUE :

Le problème thérapeutique ne s'est pas posé : en effet, les douleurs testiculaires, qui avaient amené le malade à consulter, ont disparu à la suite de la biopsie : nous nous garderons d'y voir une relation certaine de cause à effet. Par ailleurs, le malade ne souffrant de son hypoandrie ni de sa stérilité — et pour cause — il eût été inutile et même psychologiquement dangereux de lui préciser la nature de son affection, qu'au reste nous n'eussions pas été en mesure de modifier de façon décisive.

Au terme de cette observation, et aujourd'hui éteint le scandale qui entourait sa publication, il nous serait difficile de ne pas évoquer, pour lui donner un sens nouveau, le titre du roman de Victor MARGUERITE : *La Garçonne*.

Conclusion

Le syndrome identifié en 1942 par KLINEFELTER est caractérisé du triple point de vue clinique, histologique et biologique :

- cliniquement par la stérilité azoospermique ;
- histologiquement par la sclérohyalinose tubulaire avec altérations leydigiennes morphologiques et métaboliques ;
- biologiquement par l'hypergonadotrophinurie.

Les méthodes cytologiques de contrôle du sexe génétique, dérivées des travaux de BARR, permettent de voir dans cette affection l'aboutissement commun de deux processus pathologiques différents :

— chez l'individu de sexe génétique masculin, d'une part, une atteinte du potentiel enzymatique du tissu leydigien précédemment normal aboutit, par un phénomène de dystrophie tubulaire, à une régression de la lignée germinale ; parallèlement, cette déficience métabolique, par insuffisance ou absence de la production d'inhibine, entraîne une hypergonadotrophinie réactionnelle ;

— chez l'individu de sexe génétique féminin, d'autre part, la colonisation irrégulière de la zone médullaire de la gonade primitive par les gonocytes — ceci sous l'influence de facteurs encore hypothétiques — induit une différenciation masculine du tractus urogénital ; il s'agit là d'une véritable dysgénésie gonadique qui, entre autres conséquences, détermine la formation d'un tissu leydigien d'équipement chromosomique inapproprié au sexe apparent, gonadique en particulier ; cette inadaptation entraînant des conséquences métaboliques comparables conduit aux mêmes perturbations anatomiques, hormonales et physiologiques que dans le premier cas.

Cette distinction présentant une importance primordiale du point de vue étiopathogénique mais aussi sans doute pronostique et thérapeutique, GILBERT-DREYFUS propose de conserver le qualificatif de syndrome de KLINEFELTER pour l'affection acquise du sujet génétique-

ment masculin, et d'adopter le terme de maladie de KLINEFELTER pour la dysgénésie gonadique, trouble constitutionnel du sexe génétique féminin.

Nous versions enfin au dossier de la maladie de KLINEFELTER ainsi définie, l'observation d'un malade de vingt-deux ans, homosexuel, dont l'affection n'a pas été influencée notablement par une thérapeutique épisodique par implants de 300 mg de testostérone. Des phénomènes douloureux testiculaires ont par contre disparu après une intervention bilatérale pour biopsie testiculaire.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GILBERT-DREYFUS

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

- ALBEAUX-FERNET (M.), DERIBREUX (J.). — Les dysgénésies ovariennes (à propos de huit observations personnelles). *Sem. Hôp. Paris*, 1955 (31), p. 3135.
- BARR (M.L.), BERTRAM (E.G.). — A morphological distinction between neurones of the males and females and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerating nucleoprotein synthesis. *Nature*, 1949 (163), p. 676.
- BARR (M.L.), BERTRAM (L.F.), LINDSAY (H.A.). — The morphology of the nerve cell nucleus according to sex. *Anat. Rec.*, 1950 (107), p. 283.
- BARR (M.L.). — An interim note on the application of the skin biopsy test of chromosomal sex to hermaphrodite. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1954 (99: 1), p. 184.
- La chromatine sexuelle et son rôle à l'égard des erreurs de l'évolution du sexe. *Canad. Med. Ass. J.*, 1955 (74: 6), p. 419.
- BAYLE (H.), GOUYGOU (Ch.). — Stérilité par troubles trophiques du testicule: rôle des troubles circulatoires. *Sté Anat. Paris*, 14 mars 1957.
- BELAISCH (J.), SÉBAOUN (J.), GILBERT-DREYFUS, ZARA (M.). — Sexe chromosomique et états intersexués. *Sem. Hôp. Paris*, 1958 (34), p. 1313.
- BERNARD (Ch.). — Les hormones sexuelles sont-elles sécrétées par les gonades? *Concours Méd.*, 1956 (78: 10), p. 1115.
- BERTRAND (J.), MOURIQUAND (Cl.). — Intérêt pratique de la détermination du sexe chromatinien en pédiatrie, à propos de quelques observations. *Réunion Lyonnaise de Pédiatrie*, 26 mai 1957.
- BLOCH-MICHEL (H.), HENRY (R.). — Variations des gonadostimulines urinaires au cours de l'évolution pubertaire masculine. *Sté Endoc.*, 29 janvier 1953.
- BRETON (A.), GAUDIER (B.), PONTE (C.), POINGT (O.), DELATTRE (B.). — Les états intersexués chez le nourrisson. Etude de trois observations. *Sem. Hôp. Paris*, 1959 (35), p. 1069.
- BRICAIRE (H.), BELAISCH (J.). — Dyspubérisme et syndrome de Klinefelter. *Colloque sur la fonction endocrine du testicule*, Paris, 9-11 juillet 1957. Rapporté dans « La fonction endocrine du testicule », Masson édit., 1957.

- CAPRA-MARZANI (P.). — L'examen morphologique des polynucléaires comme méthode de détermination du sexe chromosomique. *Minerva Medica*, 1957 (48 : 14), p. 543.
- CHARNY (Ch.). — Anomalies du développement morphologique du testicule dans la puberté et la prépuberté. *F. Endoc. Test.*, 1957.
- DANON (M.). — Valeur du diagnostic du sexe génétique chez l'homme. *Schw. Med. Wchschr.*, 1957, p. 294.
- DAVIDSOHN, SMITH. — A morphological difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes. *Brit. Med. J.*, 1954, p. 2.
- DECOURT (J.). — Les hypogonadismes masculins. *Presse Méd.*, 1951 (59), p. 1369.
— Biotypologie sexuelle. II^e Réunion Endoc. Lgue Fse, 10 juillet 1953.
- DECOURT (J.), DOUMIC (J.). — Hypogonadismes du sexe masculin; applications du morphogramme. *F. Endoc. Test.*, 1957.
- DECOURT (J.), LOUCHART (J.), CLOAREC (M.). — Syndrome de Klinefelter: essai de stimulation des gonades par la gonadotrophine chorionique. *Sté Endoc.*, 5 décembre 1957.
- DE LA BALZE (F.), ARILLAGA (F.), IRAZA (J.), MANCINI (R.). — Le syndrome de Klinefelter. Etude de cinq cas. Les bases histophysiologiques pour une interprétation pathogénique. *J. Clin. Endoc.*, 1952 (12 : 11), p. 1426.
- DEL CASTILLO (E.B.), TRABUCCO (A.), DE LA BALZE (F.). — Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. *J. Clin. End. and Met.*, 1947 (7), p. 493.
- DEL CASTILLO (E.B.), TRABUCCO (A.), ONATIVIA (A.). — A syndrome of testicular insufficiency, characterised by the complete absence of Leydig cells, disturbance of germinal epithelium and decreased urinary gonadotrophins. *Acta End.*, 1953 (12), p. 8.
- D'ONGHIA (N.), CARACENI (T.). — Sexe chromosomique et syndrome de Turner. *Minerva Med.*, 1957 (48 : 13), p. 496.
- EPDS (D.R.), GUERIOS (F.M.), COELHO NETO (A. de S.), DE ASSIS (L.M.), ULMOA CINTRA (A.B.). — Clinical and microscopic findings in gonadal dysgenesis. *J. Clin. End. and Med.*, 1958 (18), p. 892.
- ERNOULD (H.J.), FANARD (A.), HEUSGHEM (C.). — Syndrome de Klinefelter: étude clinique et biologique de six cas. Biopsie testiculaire et mammaire dans un autre cas. *Sté Endoc.*, 22 mars 1952.
- ESKELUND (V.). — Détermination du sexe génétique par l'examen des cellules épithéliales dans l'urine. *Acta Endoc.*, 1956 (2313), p. 246.
- EZES (H.). — Action de la testostérone dans le traitement des déficiences spermatiques. *Sté Endoc.*, 29 novembre 1951.
— Sexe génétique et dysgénésie gonadique (syndrome de Turner-Albright). *Presse Méd.*, 1956 (64), p. 423.

- FERGUSON-SMITH (M.A.), LENNOX, MACK, STEWART. — Le syndrome de Klinefelter. Fréquence et aspect histologique d'après le sexe génétique. *Lancet*, 1957 (4), p. 167.
- FERGUSON-SMITH (M.A.). — The prepubertal testicular lesion in chromatin-positive Klinefelter's syndrom (primary microorchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet*, 1959 (1), p. 219.
- FIRKET (J.), DAMIEAU-GILLET (Mme). — Biopsie testiculaire et mammaire dans le syndrome de Klinefelter. *Sté Endoc.*, 22 mars 1952.
- FORBES (A.P.). — La deuxième hormone testiculaire. *F. Endoc. Test.*, 1957.
- GILBERT-DREYFUS, ZARA (M.), SAVOIE (J.C.), LUMBROSO. — Syndrome de Klinefelter et myotonie atrophique. Analogie de l'insuffisance testiculaire. *Sté Endoc. Strasbourg*, 22 mai 1954.
- GILBERT-DREYFUS, SAVOIE (J.C.), SÉBAOUN (J.), BELAISCH (J.), THIRIEZ (H.). — Découverte d'un sexe génital féminin chez un mâle hypoandre présentant les caractères d'un syndrome de Klinefelter. *Sté Méd. Hôp. Paris*, 22 juin 1956.
- GILBERT-DREYFUS, SAVOIE (J.C.). — Les azoospermies. *Sem. Hôp. Paris*, 1954 (30: 63). *Rev. Praticien*, 1955 (5), p. 1767.
- GILBERT-DREYFUS. — Traitement de l'insuffisance testiculaire: utilisation des gonadotrophines et des androgènes. *F. Endoc. Test.*, 1957.
- GILBERT-DREYFUS, ZARA (M.), SÉBAOUN (J.), BELAISCH (J.). — Maladie de Klinefelter: un cas à sexe chromosomal féminin. Essai d'interprétation nosologique des syndromes klinefelteriens. *Sem. Hôp. Paris*, 1958 (34), p. 1304.
- GILBERT-DREYFUS, SÉBAOUN (J.), BELAISCH (J.). — La maladie de Klinefelter. *Rev. Praticien*, 1958 (8: 18), p. 2125.
- GIROUD (A.). — Développement du testicule chez l'Homme. Origine des divers constituants. *F. Endoc. Test.*, 1957.
- GODYCKI. — Détermination du sexe d'après le fémur, le cubitus et l'humérus. *Sté d'Anthropologie de Paris*.
- GOLDSMITH. — Analysis of intersexuality of Gipsy Moth. *Rev. Biol.*, 1931 (6), p. 125.
- GOUYGOU (Ch.). — La glande interstitielle: exploration anatomique et histologique. *F. Endoc. Test.*, Paris, 1957.
- Renseignements fournis par la biopsie testiculaire chez les hommes stériles. *Réunion Intern. Stérilité*, Milan, décembre 1958.
- GROSS (R.E.), MEEKER (I.A.). — Les anomalies du développement sexuel. *Pediatrics*, 1955 (16: 3), p. 303.
- GRUMBACH (M.M.), BLANC (W.A.), ENGLE (E.T.). — Le schéma des chromatines sexuelles dans les dysgénésies des tubes séminifères. Rapports avec l'her-

- maphrodisme vrai et le syndrome de Klinefelter. *J. Clin. Endoc. and Met.*, 1957 (17 : 6), p. 703.
- GUINET (P.), NOEL (G.), MORNEX (R.). — Tumeur testiculaire à cellules de Leydig avec gynécomastie. *Sté Endoc.*, 20 octobre 1953.
- HELLER (C.G.), NELSON (W.O.). — Hyalinization of the seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig-cell function ; discussion of relationship to eunuchoidism, gynecomastia, elevated gonadotrophins, depressed 17-ketosteroids and estrogens. *J. Clin. Endoc.*, 1945 (5 : 1).
- Hyalinization of the seminiferous tubules and clumping of Leydig-cells ; notes on treatment of the clinical syndrome with testosterone propionate, methyltestosterone and testosterone pellets. *J. Clin. Endoc.*, 1945 (5 : 27).
- Classification of male hypogonadism and discussion of pathologic physiology, diagnosis and treatment. *J. Clin. Endoc.*, 1948 (8 : 345).
- HENRY (R.). — Dosage des gonadostimulines urinaires. *Ann. Biol. Clin.*, 1954 (12), p. 25.
- Renseignements fournis par le dosage des gonadotrophines urinaires. *F. Endoc. Test.*, Paris, 1957.
- HERBEUVAL (R.), CUNY (G.), DEBRY (G.), LARCAN (A.). — Hypogonadisme primitif. Syndrome de Klinefelter au début. Etude anatomo-clinique. *Sté Méd. Nancy*, 16 mai 1956.
- HINGLAIS (H.), HINGLAIS (M.). — Diagnostic chromosomique du sexe chez l'adulte. *Presse Méd.*, 1955 (63 : 17), p. 337.
- HSL. — Mammalian chromosomes in vitro. *J. Hered.*, 1952 (4), p. 167.
- JOST (A.). — Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. *Arch. Anat. Micr. et Morph. Exp.*, 1946 (36), p. 151 et p. 271.
- Fonction endocrine du testicule fœtal. *F. End. Test.*, Paris, 1957.
- JOURDAIN (P.). — Les applications cliniques des méthodes de détermination du sexe chromosomique. *Thèse Méd.*, Paris, 1959, n° 129.
- KAUFHOLD (N.). — Gynécomastie : ses rapports avec les lésions testiculaires et l'excrétion hormonale urinaire. *Zentralbl. f. Chir.*, 1951 (76 : 9), p. 592.
- KLINEFELTER (H.F. Jr.), REIFENSTEIN (E.C. Jr.), ALBRIGHT (F.). — Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endoc.*, 1942 (2 : 615).
- KLOTZ (H.P.), HENRY. — Intérêt clinique du dosage des gonadostimulines dans les hypogonadismes de l'adolescence. *Sté Endoc.*, 31 mai 1951.
- KLOTZ (H.P.), SORS (C.). — Atrophie idiopathique du testicule, type Klinefelter. Remarques cliniques, histologiques et pathogéniques. *Sem. Hôp. Paris*, 1954 (30), p. 4431.

- KLOTZ (H.P.), BORREL (E.), COLLA (R.). — Le travestissement hétérosexuel habituel, forme particulière des ambiguïtés sexuelles constitutionnelles. *Sem. Hôp. Paris*, 1955 (31), p. 3438.
- KLOTZ (H.P.), SORS (C.). — Sexe génétique dans un cas de travestissement. *Sem. Hôp. Paris*, 1956 (32), p. 3387.
- A propos du syndrome de Klinefelter et de son diagnostic précoce pré-pubertaire. *Sté Endoc.*, 5 décembre 1957.
- KLOTZ (H.P.), SORS (C.), BYDLOWSKI (C.). — Syndrome de Klinefelter chez un jeune homme dont le père, le grand-père et le grand-oncle ont eu un cancer du testicule. Discussion thérapeutique. *Sté Endoc.*, 5 mars 1959.
- KOSONOW (W.), SCUPIN (R.). — La détermination du sexe avec l'aide de certains appendices des noyaux des leucocytes. *Acta Haemat.*, 1956 (15: 6), p. 349.
- LAFFONT (A.), DUCASSOU (J.), LE CANNELIER (R.). — Un cas d'insuffisance testiculaire du type Klinefelter. *Sté Gyn. et Obst.*, *Alger*, 4 mars 1954.
- LANGERON (L.), LAMELIN (P.), ROUTIER (G.). — Syndrome de Klinefelter et diabète. *Sté Endoc.*, 5 juin 1958.
- LEBEUF (F.). — Stérilité masculine : étude de ses facteurs étiologiques d'après une statistique de 100 cas. *Sté Fse Biol. Clin.*, *Lyon*, 5 mai 1950.
- LEMAIRE (A.). — Dysgénésie gonadique et sexe génétique (syndrome de Turner-Albright). *Presse Méd.*, 1955 (63), p. 1785.
- MAGENDIE (J.). — Gynécomastie et tumeur leydigienne. *Sté Méd. Hôp. Bordeaux*, 10 juillet 1956.
- MARBERGER, NELSON. — Sexual difference in nuclei of human skin. *J. Clin. Endoc. and Met.*, 1954 (14: 7), p. 768.
- MARBERGER, BOCCABELLA, NELSON. — Oral smear as a method of chromosomal sex determination. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955 (89: 3), p. 488.
- MOORE (K.L.), GRAHAM (M.A.), BARR (M.L.). — The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1953 (96: 6), p. 641.
- MOORE (K.L.), BARR (M.L.). — Nuclear morphology according to sex in human tissues. *Acta Anat.*, 1954 (21), p. 197.
- Smears from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex. *Lancet*, 1955 (6880), p. 578.
- MOORE (K.L.). — Sex reversal in newborn babies. *Lancet*, 1959 (1), p. 217.
- MORICARD (R.), BELAISCH (J.). — Hormones mâles : physiologie. *Presse Méd.*, 1957 (65), p. 741.
- NEIMANN (N.), PIERSON (N.), PIERSON (M.), DE WYN (J.). — Aperçu sur la différenciation sexuelle : les nouvelles méthodes cytologiques dans le diagnos-

- tic du sexe génétique. Leurs applications cliniques. *Sem. Hôp.*, 1956 (32 : 20), p. 1132.
- NELSON (W.O.), HELLER (C.G.). — Hyalinization of the seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig cell function; microscopic picture in the testis and associated changes in the breast. *J. Clin. Endoc.*, 1945 (5 : 13).
- NELSON (O.). — La différence des sexes dans les formations nucléaires chez l'Homme; référence particulière au syndrome de Klinefelter, à l'agénésie gonadique et à d'autres types d'hermaphrodisme. *Acta Endoc.*, 1956 (23 : 3), p. 227.
- NETTER (A.), LAMBERT (A.), LUMBROSO (P.). — Les dysgénésies gonadiques. *F. Endoc. Test.*, Paris, 1957.
- NOEL (G.). — La recherche du sexe génétique par la méthode des biopsies cutanées. Intérêt de la méthode et ses applications en clinique. *Réunion Lyonnaise de Pédiatrie*, 26 mai 1957.
- PALMER-HOWARD (R.), SNIFFEN (R.C.), SIMMONS (F.A.), ALBRIGHT (F.). — L'insuffisance testiculaire. Etude clinique et anatomo-pathologique. *J. Clin. Endoc.*, 1950 (10), p. 121.
- PARMENTIÈRE. — Diagnostic chromatique du sexe du complexe ovulaire humain. *XVII^e Congrès Gyn. Obst. Lgue Fse*, septembre 1957.
- PASQUALINI (R.Q.), VIDAL (G.), BUR (G.E.). — Psychopathologie du syndrome de Klinefelter. *Lancet*, 1957 (4), p. 164.
- POLANI (P.E.), HUNTER (W.F.), LENNOX (B.). — Chromosomal sex in Turner syndrome. *Lancet*, 1954 (1), p. 120.
- RIIS (P.P.), JOHNSEN (S.G.), MOSBECK (J.). — Le sexe nucléaire dans divers types d'hypogonadisme mâle. *Lancet*, 1956 (1), p. 962.
- RUPP (J.). — Gynécomastie; excrétion hormonale. *J. Clin. Endoc.*, 1951 (11 : 7), p. 688.
- SACHS (L.), SERR (D.M.), DANON (M.). — Diagnostic du sexe du fœtus par examen des cellules du liquide amniotique. *Brit. Med. J.*, 1956 (4996), p. 795.
- SAVOIE (J.C.), GILBERT-DREYFUS. — L'impubérisme hypogonadotrophique. II : Etude morphologique et histochimique des biopsies testiculaires. *Sem. Hôp. Paris*, 1956 (32), p. 3142.
- SAVOIE (J.C.). — Testicules chez le nourrisson, et l'enfant : évolution morphologique et histochimique. *F. Endoc. Test.*, Paris, 1957.
- SÉBAOUN (J.), BELAISCH (J.). — Notions d'embryologie du testicule. *Sem. Hôp. Paris*, 1956 (32), p. 3159.

- SCHILLER (J.), GILBERT-DREYFUS, TYAN (E.A.). — Action inhibitrice de certains stéroïdes sur les gonadostimulines hypophysaires. *Presse Méd.*, 1953 (61), p. 1407.
- SEZNEC (Th.M.). — Sur le syndrome de Klinefelter. *Thèse Méd.*, Paris, 1955, n° 831.
- STEWART (J.S.S.), LENNOX (B.), MACK (W.S.). — Aetiology of female-to-male sex reversal. *Lancet*, 1958 (2), p. 121.
- STURTEVANT (W.), PAULSHOCK (B.Z.), FLINN (L.B.), RICHARDSON (E.). — Klinefelter's syndrom. Report of a case studied by fluoro-hydrocortisone. *J. Clin. Endoc. and Met.*, 1957 (17), p. 989.
- THIRIEZ (H.). — A propos des méthodes de détermination du sexe chromosomique. *Presse Méd.*, 1956 (64), p. 1312.
- TILLINGER (K.G.). — Histologie du testicule. *Acta Endoc.*, 1957 (24 : supplément 30), p. 192.
- VAGUE (J.). — La différenciation sexuelle humaine. Masson édit., 1953.
— Désir de changer de sexe. Forme épidémique d'un mal ancien. *Presse Méd.*, 1956 (64), p. 949.
- VAGUE (J.), PICARD (D.), VITRY (G.), FAVIER (G.), MILLER (G.). — Nouvelles observations sur la chromatine sexuelle. *Sté Endoc.*, 8 novembre 1956.
- VARANGOT (J.), FLAVIEN (H.). — Le facteur masculin dans la stérilité conjugale. *Sem. Hôp. Paris*, 1955 (31), p. 734.
- VERNE (J.). — Testicule endocrinien chez les Mammifères adultes. *F. Endoc. Test.*, Paris, 1957.
- VERNE (J.), HÉBERT (S.). — L'activité estérasique des cellules interstitielles du testicule et de l'épididyme chez le Rat. *Soc. Endoc.*, 27 novembre 1952.
- VILLAUMEY (J.). — Gynécomastie : aperçu pathogénique. *Presse Méd.*, 1954 (62), p. 1023.
- WEYENETH (R.). — Etiopathie et diagnostic de la stérilité humaine masculine. *Praxis*, Berne, 1956 (45 : 2), p. 21.
- WIEDEMANN (H.R.), ROMATOWSKI (H.), TOLKSDORF (M.). — Détermination du sexe au moyen du tableau sanguin : bases, utilisation, importance. *Munch. Med. Wchschr.*, 1956 (98 : 33), p. 1090 ; 1956 (98 : 34), p. 1108.
- WILKINS (L.), GRUMBACH (M.M.), VAN WYK (D.J.). — Chromosomal sex in ovarian agenesis. *J. Clin. Endoc. and Met.*, 1954 (14 : 10), p. 1270.
- WILKINS (L.), GRUMBACH (M.M.), VAN WYK (D.J.), SHEPARD (T.H.), PAPADATOS (C.). — Hermaphrodismes et pseudohermaphrodismes. *Pediatrics*, 1955 (16 : 3).

- WILKINS (L.), JONES (H.W.). — Masculinization of the female fetus associated with administration of progestins during gestation. Non adrenal female pseudo-hermaphrodisism. *J. Clin. Endoc. and Met.*, 1958 (18), p. 559.
- WITSCHI (E.), NELSON (W.O.), SEGAL (S.J.). — Genetic, developmental and hormonal aspects of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. *J. Clin. Endoc.*, 1957 (17 : 6), p. 737.
- WORDEN (F.G.), MARSCH (J.T.). — Psychologie des hommes cherchant la transformation sexuelle. *J.A.M.A.*, 1955 (157 : 15).
- YANEVA (H.), NETTER (A.). — Le diagnostic du sexe chromosomique par les frottis buccaux et uréthraux. *Sté Méd. Hôp. Paris*, 17 février 1956.
- ZARA (M.), BELAISCH (J.). — Stéroïdes spermatogènes. *F. Endoc. Test.*, Paris, 1957.
- ZARA (M.), COHEN (A.). — Syndrome de Klinefelter. *France Méd.*, 1957 (20 : 5), p. 5.
- X... — How common is sex reversal? *Lancet*, 1959 (1), p. 237.

